

Зилакомб



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы; на поперечном срезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
зидовудин	300 мг
ламивудин	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 269.6 мг, гипромеллоза 2910 - 16.3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 22.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.3 мг, магния стеарат - 5.6 мг.

Состав пленочной оболочки: пленочное покрытие - 15.3 мг, в т. ч. гипромеллоза-2910 - 61%, титана диоксид - 28%, макрогол - 10%, полисорбат-80 - 1%.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы; на поперечном срезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
зидовудин	300 мг
ламивудин	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 269.6 мг, гипромеллоза 2910 - 16.3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 22.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.3 мг, магния стеарат - 5.6 мг.

Состав пленочной оболочки: пленочное покрытие - 15.3 мг, в т. ч. гипромеллоза-2910 - 61%, титана диоксид - 28%, макрогол - 10%, полисорбат-80 - 1%.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (6) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат, в состав которого входят ламивудин и зидовудин, являющиеся высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Оба препарата последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Однако противовирусная активность препаратов обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток. *In vitro* показана низкая цитотоксичность ламивудина в отношении лимфоцитарных и моноцитарно-макрофагальных колоний и ряда клеток-предшественников

красного костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Резистентность. Устойчивость ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V рядом с активным центром обратной транскриптазы ВИЧ. Этот штамм выделяется как *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин. Штаммы вирусов с M184V мутацией демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и показывают меньшую репликативную активность *in vitro*. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что у зидовудин-резистентных изолятов вирусов возможно развитие чувствительности к зидовудину, если они приобретут резистентность к ламивудину. Клиническое значение этого явления неясно.

Перекрестная резистентность. Перекрестная чувствительность, обусловленная M184V мутацией в обратной транскриптазе ВИЧ, ограничивает применение всех препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир проявляет антиретровирусные свойства в отношении ламивудин-резистентных ВИЧ-1, резистентность которых обусловлена только M184V мутацией. M184V мутантные штаммы проявляют сниженную в 4 раза чувствительность к диданозину и залцитабину; клиническое значение этого явления еще неясно.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо описана и соотносится с последовательным накоплением вплоть до 6 специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех из шести мутаций. Эти мутации на фоне применения аналогов тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие одобренные НИОТ. Различают два типа развития мутаций, ведущих к мультирезистентности, первый тип - мутации вирусной обратной транскриптазы в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, второй тип - T69S мутации с вставкой в положение 6-ти пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину и другим НИОТ. Любой из этих типов мутаций, приводящих к развитию мультирезистентности, существенно ограничивает возможности лечения.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению CD4+ клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина или комбинации ламивудина и зидовудин-содержащих режимов терапии приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности. По отдельности монотерапия ламивудином или зидовудином приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам *in vitro*. Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии (АРТ). Клиническое значение выявленной *in vitro* вирусной чувствительности к зидовудину и ламивудину исследуется. Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином широко используется как компонент АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами из других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)). Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V мутацией.

Фармакокинетика

Всасывание: ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80-85%, а зидовудина - 60-70%.

Исследование биоэквивалентности было проведено с целью сравнения препарата фиксированной комбинации ламивудин/зидовудин с приемом ламивудина (150 мг) и зидовудина (300 мг) по отдельности, принятыми внутрь одновременно, при этом исследовались степень всасывания и влияние пищи. Прием комбинированного препарата ламивудин/зидовудин эквивалентен приему натошак ламивудина и зидовудина по отдельности.

После приема комбинации ламивудин/зидовудин внутрь C_{max} ламивудина и зидовудина отмечались через 0,75 (0,5-2) ч и 0,5 (0,25-2) ч и составили 1,5 (1,3-1,8) мг/мл и 1,8 (1,5-2,2) мг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении площади под кривой «концентрация-время» AUC) и $T_{1/2}$ после приема с пищей были сходными с показателями после приема натошак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Прием измельченных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клиническое действие. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100% измельченной таблетки.

Распределение: средний кажущийся объем распределения (V_d) для ламивудина и зидовудина составляет 1,3 и 1,6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетическую при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-36%. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5 соответственно.

Метаболизм: ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50-80% от введенной дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'-дезокситимидин определяется в моче после внутривенного введения.

Выведение: $T_{1/2}$ ламивудина составляет 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием органических катионов транспортной системы. При внутривенном введении зидовудина средний $T_{1/2}$ составлял 1,1 ч, а средний системный клиренс - 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках.

Фармакокинетика в особых группах

Пожилой возраст

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина не исследовалась у пациентов старше 65 лет.

Детский возраст

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозах у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60-74%, в среднем 65%. Максимальная концентрация в равновесном состоянии (C_{ssmax}) составляет 4,45 мкмоль (1,19 мкг/мл) после приема зидовудина в дозе 120 мг/м² площади поверхности тела в форме раствора и 7,7 мкмоль (2,06 мкг/мл) после приема в дозе 180 мг/м² площади поверхности тела. Доза 180 мг/м² площади поверхности тела 4 раза/сут приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC_{24} составляет 10,7 ч*мкг/мл), как и доза 200 мг/м² площади поверхности тела 6 раз/сут у взрослых (AUC_{24} составляет 10,9 ч*мкг/мл).

В исследовании у 6 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг/м² площади поверхности тела 3 раза/сут и после перехода на дозу 180 мг/м² площади поверхности тела 2 раза/сут системная экспозиция AUC и C_{max} в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же).

В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55-65%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей как у взрослых к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 мес до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/сут. После приема этой дозы AUC_{0-12} достигает 3800-5300 нг*ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности выведение ламивудина нарушается вследствие сниженного почечного клиренса. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Нарушение функции печени

Снижение глюкуронирования вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Беременность

Беременность не влияет на фармакокинетику ламивудина и зидовудина. Ламивудин и зидовудин обнаруживаются в сыворотке ребенка при рождении в тех же концентрациях, что и в сыворотке матери и пуповинной крови при родах, что подтверждает теорию пассивного проникновения через гематоплацентарный барьер.

Показания к применению:

— лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг.

Относится к болезням:

- [Инфекции](#)

Противопоказания:

— зидовудин и Зилакомб противопоказаны пациентам с тяжелой степенью нейтропении (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) или анемии (гемоглобин менее 75 г/л или 4,65 ммоль/л);

— повышенная чувствительность к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту препарата.

Способ применения и дозы:

Способ применения-внутрь.

Лечение препаратом Зилакомб должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Зилакомб можно принимать независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослым и подросткам с массой тела не менее 30 кг рекомендуемая доза препарата Зилакомб - по 1 таблетке 2 раза в сутки.

У детей с массой тела менее 30 кг следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

В тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата Зилакомб, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина в лекарственных формах таблетки/капсулы и раствор для приема внутрь.

Применение у особых групп пациентов

Применение при нарушениях функции печени

При печеночной недостаточности может отмечаться кумуляция зидовудина в результате замедления связывания его с глюкуроновой кислотой. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозы зидовудина.

Применение при нарушениях функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в крови повышены вследствие замедления их элиминации. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Применение у пациентов пожилого возраста

Специфических данных по применению препарата Зилакомб у пациентов пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например, изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Применение у пациентов с гематологическими побочными эффектами

При выраженной анемии (содержание гемоглобина менее 90 г/л или 5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата Зилакомб невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Побочное действие:

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать побочные эффекты. В отношении многих побочных эффектов неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. При проведении комбинированной антиретровирусной терапии возможны метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия.

В состав препарата Зилакомб входят ламивудин и зидовудин, и поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих ингредиентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($<1/10000$).

Ламивудин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - истинная эритроцитарная аплазия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперлактатемия; редко - лактоацидоз; перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов).

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, бессонница; очень редко - парестезии, имеются сообщения о периферической нейропатии, однако ее связь с терапией ламивудином не ясна.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель, носовые симптомы.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто - тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея; редко - панкреатит (связь с лечением ламивудином не установлена), повышение активности сывороточной амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), редко - гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, алопеция.

Нарушения со стороны скелешно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при применении зидовудина в высоких дозах (1200-1500 мг/сут), у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток CD4+ менее 100 в мкл. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и концентрация витамина B₁₂ в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином. Нечасто - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - истинная эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперлактатемия; редко - лактоацидоз, анорексия; перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов).

Нарушения психики: редко - тревога и депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение; редко - бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна - макулярный отек, амблиопия, фотофобия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго, потеря слуха;

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - кардиомиопатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка; редко - кашель.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота; часто - рвота, боль в животе и диарея, нечасто - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки рта, извращение вкуса (дисгевзия) и диспепсия, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина; редко - поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, зуд; редко - пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия; нечасто - миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко - гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - общее недомогание; нечасто - лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко - озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка:

Сведений о случаях передозировки препарата Зилакомб нет. Вместе с тем, имеются ограниченные данные о последствиях острой передозировки ламивудина и зидовудина. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов описано не было.

Лечение: рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления симптомов интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ, однако соответствующего клинического опыта пока нет. По-видимому, гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не рекомендуется применять Зилакомб в первые 3 месяца беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает вероятный риск для плода.

Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, Зилакомб можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

ВИЧ-инфицированным пациенткам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

У новорожденных и младенцев, которые при беременности или во время родов подвергались воздействию НИОТ, отмечено небольшое временное повышение в крови концентрации лактата. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития и судорожных припадков. В целом, для детей, матери которых при беременности принимали НИОТ, польза от снижения риска заражения ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку препарат Зилакомб содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином невелика, т.к. только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат почти полностью выводится почками в неизменном виде. Зидовудин также в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина.

Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом Зилакомб.

Взаимодействие с участием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится с помощью органических катионов транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Зилакомб с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

Триметоприм. Одновременный прием ламивудина и триметоприма (одного из компонентов препарата ко-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40% при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и препарата Зилакомб у пациентов с почечной недостаточностью. Совместное применение ламивудина и ко-тримоксазола в высоких дозах для лечения пневмоцистной пневмонии и тоскоплазмоза не изучалось и его следует избегать.

Залцитабин. Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном

приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Зилакомб в комбинации с залцитабином.

Эмтрицитабин. Применение данной комбинации препаратов для терапии ВИЧ-инфекции не может быть рекомендовано из-за сходства ламивудина с эмтрицитабином.

Ранитидин. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин лишь частично выводится почечной системой транспорта органических катионов. Коррекции доз препаратов не требуется.

Кладрибин. *In vitro* ламивудин угнетает процесс внутриклеточного фосфорилирования кладрибина, таким образом есть риск снижения эффективности кладрибина при одновременном применении с ламивудином в клинической практике. Некоторые клинические находки также подтверждают возможность взаимодействия ламивудина с кладрибином. Одновременное использование ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Диданозин. Взаимодействие не изучено. Коррекции доз препаратов не требуется.

Флуконазол. Взаимодействие не изучено.

Фенобарбитал. Взаимодействие не изучено.

Вальпроевая кислота. Взаимодействие не изучено.

Взаимодействие с участием зидовудина

Атовахон. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атовахон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, C_{max} плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500-600 мг/сут и сопутствующего курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атовахоном, увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно.

Кларитромицин. Всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме кларитромицина в форме таблеток. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 ч.

Ламивудин. Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его C_{max} в плазме. Однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин. У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с фенитоином, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают Зилакомб и фенитоин.

Пробенецид. По некоторым данным, пробенецид увеличивает средний $T_{1/2}$ зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Рифампицин. Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и рифампицина AUC зидовудина уменьшается на $48 \pm 34\%$. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Ставудин. Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется сопутствующее применение комбинации ставудина и препарата Зилакомб.

Рибавирин. Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как рибавирин, могут *in vitro* снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Наблюдалось нарастание анемии, вызванной рибавирином при включении зидовудина в комплексную терапию ВИЧ-инфекции. Не рекомендуется использовать зидовудин в сочетании с рибавирином в связи с увеличением риска развития анемии.

Доксорубин. Одновременное применение зидовудина и доксорубина не рекомендуется из-за взаимного ослабления активности каждого из лекарственных средств *in vitro*.

Эмтрицитабин. Клинически значимое взаимодействие отсутствует.

Диданозин. Взаимодействие не изучено. Коррекции доз препаратов не требуется.

Флуконазол. При одновременном применении с флуконазолом наблюдается увеличение AUC зидовудина на 74% за счет ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ ГТ). С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Фенобарбитал. Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение плазменных концентраций зидовудина за счет индукции УДФ ГТ. Недостаточно данных для рекомендаций по коррекции доз препаратов.

Вальпроевая кислота. При одновременном применении с вальпроевой кислотой наблюдается увеличение AUC

зидовудина на 80% за счет ингибирования УДФ ГТ. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Ранитидин. Взаимодействие не изучено.

Ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс способны изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом Зилакомб, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможное лекарственное взаимодействие.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение пентамидина, дапсона, пириметамин, котримоксазол, амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластин и доксорубин) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Зилакомб и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Т.к. у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Зилакомб, могут развиваться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной терапии с целью профилактики инфекций. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Несмотря на прием препарата Зилакомб или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как Зилакомб, не предотвращает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Зилакомб с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

Гематологические нарушения

На фоне терапии препаратом Зилакомб возможно развитие гематологических нарушений: анемии, нейтропении и лейкопении (последняя обычно является вторичной по отношению к нейтропении). Эти явления чаще наблюдаются при назначении зидовудина в высоких дозах (1200-1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому в период лечения препаратом Зилакомб необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше чем через 4-6 недель от начала терапии. У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекции анализы крови рекомендуется проводить не реже 1 раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем - не реже 1 раза в месяц.

У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. Анализы крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например, 1 раз в 1-3 месяца. Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Зилакомб, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например, при концентрации гемоглобина 90 г/л (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата Зилакомб невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Зилакомб необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение активности биохимических маркеров).

Лактоацидоз/выраженная гепатомегалия со стеатозом

У пациентов, принимавших аналоги нуклеозидов в виде монотерапии или в комбинации, в том числе, ламивудин и зидовудин, описаны редкие, но с возможным летальным исходом, случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии

с жировой дистрофией печени. Подобные явления отмечались, главным образом, у женщин. Клинические симптомы лактоацидоза включают общую слабость, потерю аппетита, внезапную, необъяснимую потерю массы тела, симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе), дыхательные нарушения (одышка и учащение дыхания), неврологические симптомы (мышечная слабость).

Аналоги нуклеозидов следует применять с осторожностью у всех пациентов (особенно тучных женщин) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии печени (включая некоторые лекарственные препараты и алкоголь). Повышенному риску подвергаются пациенты с коинфекцией гепатитом С, получающие терапию препаратами интерферона альфа и рибавирина. Прием аналогов нуклеозидов следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности аминотрансфераз).

Перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани, включая центральное ожирение, дорсовисцеральное отложение жира ("горб буйвола"), похудание конечностей и лица, увеличение молочных желез, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности.

Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты, относящиеся к ингибиторам протеазы и НИОТ, данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в отношении способности вызывать эти побочные эффекты.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно, сипергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Оппортунистические инфекции.

При приеме препарата Зилакомб и другой антиретровирусной терапии возможность развития оппортунистических инфекций сохраняется. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением специалиста по лечению ВИЧ инфекции.

Синдром восстановления иммунитета

В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом могут развиваться воспалительные реакции, а также резидуальные оппортунистические инфекции, что иногда приводит к серьезным клиническим последствиям или усилению симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. Carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

На фоне синдрома иммунного восстановления возможно также формирование аутоиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена-Барре). Время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение. В случае появления мышечной слабости, дрожи, тремора, гиперактивности пациентам рекомендуется незамедлительно уведомить лечащего врача.

Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита В

Зилакомб следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, поскольку в редких случаях возможно обострение гепатита при отмене ламивудина. Необходимо проводить мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В в течение 4 месяцев после отмены препарата.

Пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью или циррозом печени может быть необходимо снижение суточной дозы зидовудина. Зилакомб, являясь комбинированным препаратом с фиксированной дозировкой, не рекомендован к использованию у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита С

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и препарата Зилакомб, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этом случае рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина.

Остеонекроз

Развитие остеонекроза обусловлено действием множества факторов (в том числе прием глюкокортикостероидов,

злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносуппрессия, высокий индекс массы тела), в частности, случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с поздними стадиями ВИЧ и/или длительной комбинированной антиретровирусной терапией. Данной категории пациентов следует рекомендовать обратиться к специалисту в случае появления суставных болей, скованности и тугоподвижности в суставах.

Митохондриальные дисфункции

Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов проявляют способность вызвать митохондриальные повреждения *in vitro* и *in vivo*. Имеются данные о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных младенцев, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в период внутриутробного развития и/или постнатально. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления: гематологические нарушения - анемия, нейтропения; метаболические нарушения - повышение концентрации лактата и липазы. Данные явления в основном носили транзиторный характер. Отмечались отдаленные неврологические проявления (гипертонус, судорожный синдром, поведенческие расстройства). В настоящий момент неизвестно, являются ли неврологические нарушения стойкими или транзиторными. Дети, подвергавшиеся воздействию аналогов нуклеотидов и нуклеозидов в период внутриутробного развития, в случаях проявления соответствующей симптоматики нуждаются в клиническом наблюдении и обследовании для диагностики митохондриальной дисфункции.

Заболевания печени

Риск серьезных, вплоть до летальных, осложнений со стороны печени повышается у пациентов с гепатитом В или С. Пациенты с предшествовавшими заболеваниями печени, включая хронические активные гепатиты, имеют повышенный риск нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и нуждаются в наблюдении в соответствии с принятыми стандартами. При очевидном ухудшении течения заболевания печени у данной группы пациентов необходимо принять решение о перерыве или прекращении терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

При нарушениях функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в крови повышены вследствие замедления их элиминации. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

При нарушениях функции печени

При печеночной недостаточности может отмечаться кумуляция зидовудина в результате замедления связывания его с глюкуроновой кислотой. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозы зидовудина.

Применение в пожилом возрасте

Специфических данных по применению препарата Зилакомб у пациентов пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например, изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям с массой тела менее 30 кг.

Условия хранения:

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

Зилакомб

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Zilakomb>